

19.11.2004

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 3 年 1 1 月 1 8 日  
Date of Application:

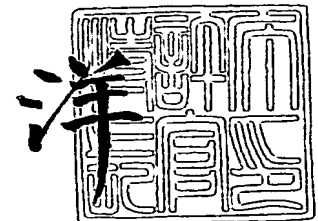
出 願 番 号            特 願 2 0 0 3 - 3 8 7 9 6 5  
Application Number:  
[ST. 10/C]:            [ J P 2 0 0 3 - 3 8 7 9 6 5 ]

出 願 人            三 菱 瓦 斯 化 学 株 式 有 限 公 司  
Applicant(s):

2 0 0 5 年   1 月   6 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



BEST AVAILABLE COPY

出証番号   出証特 2 0 0 4 - 3 1 1 9 7 7 4

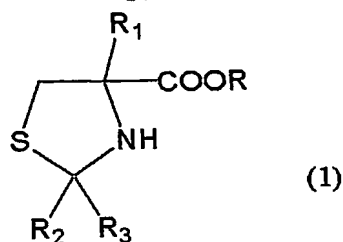
【書類名】 特許願  
【整理番号】 P2003-351  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07D277/00  
【発明者】  
    【住所又は居所】 新潟県新潟市太夫浜字新割 1 8 2 番地 三菱瓦斯化学株式会社新潟研究所内  
    【氏名】 樋口 靖  
【発明者】  
    【住所又は居所】 新潟県新潟市太夫浜字新割 1 8 2 番地 三菱瓦斯化学株式会社新潟研究所内  
    【氏名】 田中 昭宣  
【発明者】  
    【住所又は居所】 新潟県新潟市太夫浜字新割 1 8 2 番地 三菱瓦斯化学株式会社新潟研究所内  
    【氏名】 長谷見 隆司  
【発明者】  
    【住所又は居所】 新潟県新潟市太夫浜字新割 1 8 2 番地 三菱瓦斯化学株式会社新潟研究所内  
    【氏名】 杉田 将紀  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000004466  
    【氏名又は名称】 三菱瓦斯化学株式会社  
【代理人】  
    【識別番号】 100117891  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 永井 隆  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 025737  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 要約書 1  
    【包括委任状番号】 0102335

## 【書類名】特許請求の範囲

## 【請求項 1】

一般式 1 で示される 4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩。

## 【化 1】

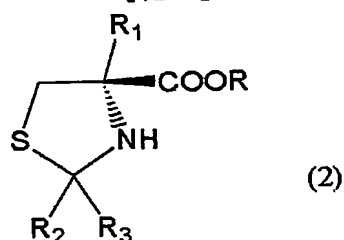


(一般式 1 中の R 及び R<sub>1</sub> は各々独立した炭素数 1～4 の低級アルキル基を示す。R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> は各々独立した水素、炭素数 1～4 の低級アルキル基、又は両者が互いに結合した員数 5～8 の脂環構造を示す。但し、R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> が同時に水素である場合を除く。)

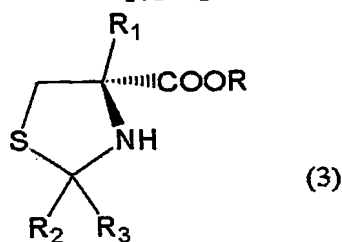
## 【請求項 2】

一般式 2 及び一般式 3 で示される光学活性 4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩。

## 【化 2】



## 【化 3】



(一般式 2 及び一般式 3 中の、R 及び R<sub>1</sub> は各々独立した炭素数 1～4 の低級アルキル基を示す。R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> は各々独立した水素、炭素数 1～4 の低級アルキル基、又は両者が互いに結合した員数 5～8 の脂環構造を示す。但し、R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> が同時に水素である場合を除く。)

## 【請求項 3】

一般式 1～3 中の R<sub>1</sub> がメチル基である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

一般式 1～3 中の R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> が共にメチル基である、請求項 3 に記載の化合物。

## 【請求項 5】

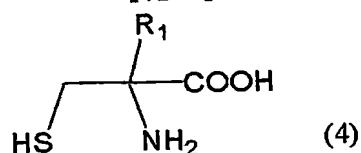
一般式 1～3 中の R がイソブチル基、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、及び R<sub>3</sub> が共にメチル基である、請求項 4 に記載の化合物。

## 【請求項 6】

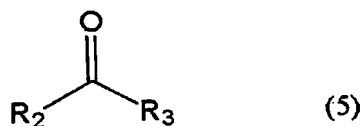
一般式 4 で示される 2-アルキルシステイン又はその塩、或いは光学活性 2-アルキルシステイン又はその塩に、一般式 5 で示されるアルデヒド又はケトン、或いは一般式 6 で

示されるケタール（アセタール）を反応させて、一般式 7 で示される 4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸又はその塩、或いは光学活性 4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸又はその塩となした後、エステル化することを特徴とする、一般式 1 で示される 4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩、或いは一般式 2 及び一般式 3 で示される光学活性 4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩の製造方法。

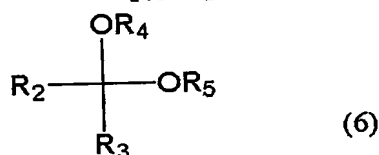
【化 4】



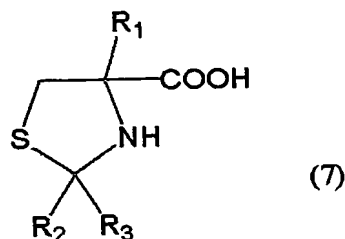
【化 5】



【化 6】



【化 7】

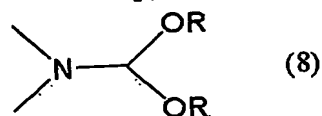


(一般式 4 及び一般式 7 中の R<sub>1</sub> は炭素数 1～4 の低級アルキル基を示す。一般式 5～7 中の R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> は各々独立した水素、炭素数 1～4 の低級アルキル基、又は両者が互いに結合した員数 5～8 の脂環構造を示す。但し、R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> が同時に水素である場合を除く。一般式 6 中の R<sub>4</sub> 及び R<sub>5</sub> は炭素数 1～3 の低級アルキル基、又は互いに結合した員数 5～8 の脂環構造を示す。)

## 【請求項 7】

一般式 8 で示されるジメチルホルムアミドジアルキルアセタールを用いて、一般式 7 で示される 4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸又はその塩、或いは光学活性 4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸又はその塩をエステル化する、請求項 6 に記載の 4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩、或いは 4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩の製造方法。

【化 8】



(一般式 8 中の R は炭素数 1～4 の低級アルキル基を示す。)

## 【書類名】明細書

【発明の名称】4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩、及びこれら化合物の製造方法

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、一般式1で示される4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩、或いは一般式2及び3で示される光学活性4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩、並びにこれらの化合物を製造する方法に関する。詳しくは、一般式4で示される2-アルキルシステイン又はその塩、或いは光学活性2-アルキルシステイン又はその塩に一般式5で示されるアルデヒド又はケトン、或いは一般式6で示されるケタール（アセタール）を反応させて、一般式7で示される4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸又はその塩、或いは光学活性4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸又はその塩となした後、エステル化して得られる一般式1で示される4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩、或いは一般式2及び3で示される光学活性4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩、並びにこれらの化合物を製造する方法に関する。

## 【0002】

一般式1で示される4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩、或いは一般式2及び3で示される光学活性4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩（以下、両者を合わせて4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩と記すことがある）は、2-アルキルシステイン又はその塩、或いは光学活性2-アルキルシステイン又はその塩（以下、両者を合わせて2-アルキルシステイン又はその塩と記すことがある）が有する反応活性に富む硫黄をアルキルチアゾリジン環化することによって保護した後、さらにカルボン酸をエステル化した2-アルキルシステイン又はその塩の誘導体で、容易に脱保護が可能であり、特に光学活性な4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩は、各種工業薬品、農薬、及び医薬品の製造中間体として大変重要な物質である。

## 【背景技術】

## 【0003】

一般式1、或いは一般式2及び3で示される4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩は、各種工業薬品、農薬、及び医薬品の製造原料として広範な活用が期待される化合物であり、産業上、非常に有用な化合物である。4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩は加水分解することにより、分子内にメルカプト基、アミノ基、及びアルコキシカルボニル基又はカルボキシル基を有する化合物へと変換することが可能で、これも各種工業薬品、農薬、及び医薬品の製造原料として重要な2-アルキルシステインエステルへと誘導することができる。このように非常に重要な化合物であるにもかかわらず、従来、一般式1、或いは一般式2及び3で示される4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩、並びにこれら化合物の製造方法は知られていない。

## 【0004】

従来知られている4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル誘導体としては、該化合物のN-ホルミル体があるが（例えば、特許文献1又は2参照）、この製法では窒素上にも保護基が導入されたエステル誘導体しか得られないため、本願に記載の一般式1、或いは一般式2及び3で示される4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩を得ることはできない。

【特許文献1】米国特許第6,403,830号明細書

【特許文献2】特開2003-201284号公報

## 【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

## 【0005】

本発明の目的は、各種工業薬品、農薬、及び医薬品の製造原料として広範な活用が期待され、産業上、非常に有用な化合物である一般式 1、或いは一般式 2 及び 3 で示される 4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩、並びにこれらの化合物を製造する方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0006】

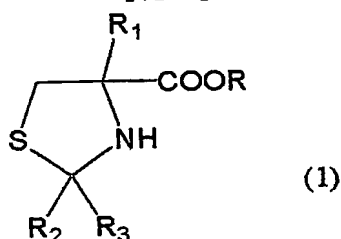
かかる実状に鑑み、本発明者らは 4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩の効率的な製造方法について鋭意研究を行ったところ、一般式 4 で示される 2-アルキルシステイン又はその塩、或いは光学活性 2-アルキルシステイン又はその塩に、一般式 5 で示されるアルデヒド又はケトン、或いは一般式 6 で示されるケタール（アセタール）を反応させて、一般式 7 で示される 4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸又はその塩、或いは光学活性 4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸又はその塩とした後、例えば一般式 8 で示されるジメチルホルムアミドアセタールを用いてエステル化することにより、一般式 1 で示される 4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩、或いは一般式 2 及び 3 で示される光学活性 4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩を、高い収率で容易に製造できることを見出し、本発明に到達した。

【0007】

即ち、本発明は、以下の (1) から (7) に記載した、一般式 1 で示される 4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩、或いは一般式 2 及び 3 で示される光学活性 4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩、並びにこれら化合物を製造する方法に関する。

(1) 一般式 1 で示される 4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩。

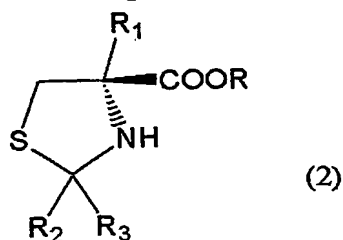
【化 9】

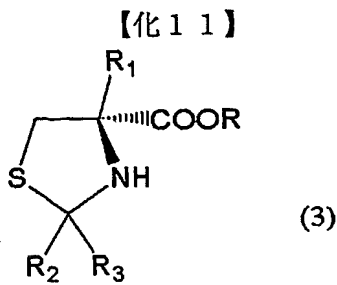


(一般式 1 中の R 及び R<sub>1</sub> は各々独立した炭素数 1～4 の低級アルキル基を示す。R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> は各々独立した水素、炭素数 1～4 の低級アルキル基、又は両者が互いに結合した員数 5～8 の脂環構造を示す。但し、R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> が同時に水素である場合を除く。)

(2) 一般式 2 及び一般式 3 で示される光学活性 4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩。

【化 10】

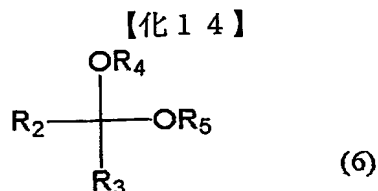
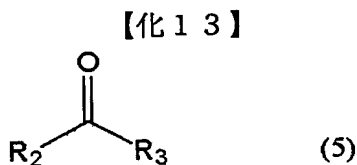
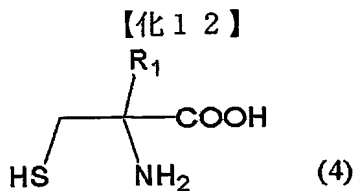


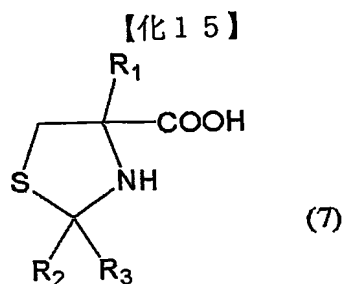


(一般式 2 及び一般式 3 中の、R 及び R<sub>1</sub> は各々独立した炭素数 1～4 の低級アルキル基を示す。R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> は各々独立した水素、炭素数 1～4 の低級アルキル基、又は両者が互いに結合した員数 5～8 の脂環構造を示す。但し、R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> が同時に水素である場合を除く。

- )
- (3) 一般式 1～3 中の R<sub>1</sub> がメチル基である、(1) 又は (2) に記載の化合物。
- (4) 一般式 1～3 中の R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> が共にメチル基である、(3) に記載の化合物。
- (5) 一般式 1～3 中の R がイソブチル基、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、及び R<sub>3</sub> が共にメチル基である、(4) に記載の化合物。

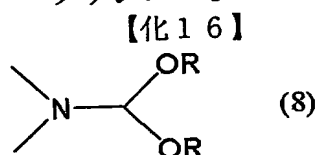
(6) 一般式 4 で示される 2-アルキルシステイン又はその塩、或いは光学活性 2-アルキルシステイン又はその塩に、一般式 5 で示されるアルデヒド又はケトン、或いは一般式 6 で示されるケタール (アセタール) を反応させて、一般式 7 で示される 4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸又はその塩、或いは光学活性 4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸又はその塩となした後、エステル化することを特徴とする、一般式 1 で示される 4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩、或いは一般式 2 及び一般式 3 で示される光学活性 4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩の製造方法。





(一般式4及び一般式7中のR<sub>1</sub>は炭素数1～4の低級アルキル基を示す。一般式5～7中のR<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は各々独立した水素、炭素数1～4の低級アルキル基、又は両者が互いに結合した員数5～8の脂環構造を示す。但し、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>が同時に水素である場合を除く。一般式6中のR<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>は炭素数1～3の低級アルキル基、又は互いに結合した員数5～8の脂環構造を示す。)

(7) 一般式8で示されるジメチルホルムアミドジアルキルアセタールを用いて、一般式7で示される4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸又その塩、或いは光学活性4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸又はその塩をエステル化する、(6)に記載の4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩、或いは4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩の製造方法。



(一般式8中のRは炭素数1～4の低級アルキル基を示す。)

#### 【発明の効果】

##### 【0008】

各種工業薬品、農薬、及び医薬品の製造原料として広範な活用が期待され、産業上、非常に有用な化合物である一般式1で示される4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩、或いは一般式2及び3で示される光学活性4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩、並びにこれら化合物の効率的な製造方法を提供するものである。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

##### 【0009】

以下に本発明の詳細について説明する。本発明の一般式1、或いは一般式2及び3で示される4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩のRは、炭素数1～4の低級アルキル基であればよく、特に制限はないが、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、及びtert-ブチルなどの直鎖又は分枝したアルキル基が挙げられ、イソブチル基が特に好適である。

##### 【0010】

一般式1～3中のR<sub>1</sub>は、炭素数1～4の低級アルキル基であればよく、特に制限はないが、アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、及びtert-ブチルなどの直鎖又は分枝したアルキル基が挙げられ、メチル基の場合が特に好適である。

##### 【0011】

一般式1～3中のR<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、各々独立した水素、炭素数1～4の低級アルキル基、又は両者が互いに結合した員数5～8の脂環構造であればよいが、R<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>が同時に水素である場合を除く。このようなアルキル基として、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、及びtert-ブチルなどの直鎖又は分枝したアルキル基が挙げられ、R<sub>2</sub>又はR<sub>3</sub>が互いにメチル基の場合が特に好適である。また、脂環構



造としてはシクロペンタン環、シクロヘキサン環及びシクロヘプタン環等が挙げられる。

#### 【0012】

一般式1、或いは一般式2及び3の4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル、或いは一般式7の4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸は塩を形成することもできる。その種類は、実用上許容できる塩であればよく、特に制限は無いが、例えば塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸塩、ギ酸や酢酸等の有機酸塩、ナトリウムやカリウム等のアルカリ金属塩、マグネシウムやカルシウム等のアルカリ土類金属塩、アンモニウムやテトラメチルアンモニウム等のアンモニウム塩等が挙げられる。

#### 【0013】

本発明の原料となる2-アルキルシステイン又その塩を示す一般式4におけるR<sub>1</sub>は、炭素数1~4の低級アルキル基であればよく、特に制限はないが、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、及びtert-ブチルなどの直鎖又は分枝したアルキル基が挙げられ、メチル基が特に好適である。本発明で使用する2-アルキルシステイン又はその塩は、その製法及び品質等に特に制限はなく、例えばJ. ustus Liebig's Ann. Chem. (1966), 697, 140-157に記載の方法によって調製される該当する4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸アミド誘導体を加水分解することによって得られるラセミ体や、米国特許第6,403,830号明細書や特開2003-201284号公報に記載されている製造法に基づいて得られる光学活性体等を用いることができる。

#### 【0014】

一般式4で示される2-アルキルシステイン又はその塩は、一般式5で示されるアルデヒド又はケトン、或いは一般式6で示されるケタール（アセタール）と反応させて、一般式7で示される4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸又はその塩、或いは光学活性4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸又はその塩に誘導される。ここで使用するアルデヒド又はケトンを示す一般式5、或いはケタール（アセタール）を示す一般式6のR<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は各々独立した水素、炭素数1~4の低級アルキル基、又は両者が互いに結合した員数5~8の脂環構造であればよいが、R<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>が同時に水素の場合を除く。アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル及びtert-ブチルなどの直鎖又は分枝した低級アルキル基が挙げられ、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>が互いにメチル基である場合が特に好適である。脂環構造としては、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環などが好適であり、シクロペンタン環、シクロヘキサン環が特に好適である。一般式6のR<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>は炭素数1から3のアルキル基が挙げられ、特にメチル、エチル等が好適な例として挙げられる。また、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>は両者が互いに結合した員数が5~8の脂環構造であってもよい。このような化合物として、具体的にはアセトン、メチルエチルケトン、アセトアルデヒド、シクロペンタノン、シクロヘキサノン、及びアセトンジメチルアセタール等が挙げられ、特にアセトンが好適に使用される。用いるケトン又はアルデヒド、或いはケタール（アセタール）の量は、2-アルキルシステイン又はその塩の1倍モル以上あればよいが、環化反応が平衡反応であることから2-アルキルシステイン又はその塩より過剰であることが好ましく、2倍モル以上であることが特に好ましい。上限についての限定はないが、反応の実状と経済性を鑑みて適宜決定されれば良い。

。

#### 【0015】

一般式4で示される2-アルキルシステイン又はその塩と、一般式5で示されるケトン又はアルデヒド、或いは一般式6で示されるケタール（アセタール）との反応は、反応に用いるケトン又はアルデヒド、或いはケタール（アセタール）を溶媒として用いて混合し、加熱すると反応が進行する。この際の加熱温度は特に限定されないが、用いる溶液の沸点で還流しながら行うのが好適である。また、その際に発生する水分を除去しながら反応を行うと、反応が促進されより好適に進行する。脱水する手法としては特に限定されず、ディーンシュターク分液装置やモレキュラーシーブのような脱水剤を用いてもよい。脱水剤を用いる場合には原料の2-アルキルシステインに対して1倍モル以上、好ましくは1

2倍モル以上を用いるのが望ましい。

【0016】

また、一般式5で示されるケトン又はアルデヒド、或いは一般式6で示されるケタール（アセタール）への一般式4で示される2-アルキルシステイン又はその塩の溶解度が低い場合には、反応に不活性な溶媒を混在させて均一系にすることで好適に反応が行える。この際に用いられる溶媒は、一般式4で示される2-アルキルシステイン又はその塩及び一般式5で示されるケトン又はアルデヒド、或いは一般式6で示されるケタール（アセタール）の溶解度を考慮して適宜決めればよく、特に限定はされないが、その溶解度から、メタノール、エタノール、及びブタノール等のアルコール類、ジエチルエーテルやテトラヒドロフラン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド等のアミド類等の極性溶媒、さらにはこれらの混合溶媒等が好適に用いられ、メタノール、エタノール及びブタノール等のアルコール類が特に好適である。

【0017】

反応はpH6.5から10の範囲で行うと、より好適に進行するため、用いる2-アルキルシステインがナトリウム塩等のような塩基との塩を形成している場合には無触媒で速やかに反応が進行するが、遊離の2-メチルシステイン、又は塩酸塩等のような酸との塩を用いた場合には塩基性物質を触媒として用いるのが好適である。その際に用いる塩基性物質としては特に制限はないが、例えば炭酸ナトリウム等の無機塩基やトリエチルアミン等の有機塩基が好適に使用できる。この際に添加する塩基性物質の量は、基質が遊離の2-アルキルシステインの場合にはその0.05倍当量以上あれば良く、用いる2-アルキルシステインが酸との塩を形成している場合には、その酸の当量分だけ塩基性物質をさらに多く添加すれば良い。なお、過剰の塩基使用はコスト的に有利であるとは言えず、また後で余剰の塩基性物質を取り除く必要があるため、好ましい塩基性物質使用量は2-アルキルシステインに対して0.5~3倍当量である。

【0018】

一般式7で示される4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸又はその塩は、反応後の反応液から晶析や抽出によって回収することができる。得られた一般式7で示される4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸又はその塩は、精製せずにそのまま次のエステル化に使用することもできるし、また、物性に合わせて再結晶等の定法によって適宜精製することもできる。

【0019】

一般式7で示される4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸又はその塩のエステル化反応は、エステルの種類によって異なってよく、また、それ自体公知の方法で行うことができ、特に制限は無いが、例えば、一般式8で示されるN,N-ジメチルホルムアミドのジアルキルアセタール等のアルキルエステル化剤を用いる方法や、エステルに対応するアルコールと酸性条件下で反応する方法等がある。また、一般式7で示される4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸又はその塩を塩化チオニル等と反応させて対応する酸塩化物に誘導した後にエステルに対応するアルコールと反応させる方法によっても得ることができる。

【0020】

N,N-ジメチルホルムアミドのジアルキルアセタール等のアルキルエステル化剤を用いる方法の場合、アルキルアセタールの種類としてはエステルに対応するものであれば良く、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル及びt-ブチル等が挙げられる。アルキルエステル化剤の使用量は、一般式7で示される4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸又はその塩に対して1~100倍当量、好ましくは2~10倍当量である。溶媒としては、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン等が好適に用いられる。通常、反応温度は5~150℃で行われ、反応温度に適した反応時間を適宜選択することができる。

【0021】

エステルに対応するアルコールと酸性条件下で反応する方法の場合、エステルに対応す

るアルコールとしては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*sec*-ブタノール及び*t*-ブタノールが挙げられる。用いる酸としては、通常、塩酸、硫酸等の無機酸が好適に使用されるが、これに限定されるものではない。また、酸としてアルコールに溶解した乾燥塩化水素ガスを用いることも好適に行われる。一般式7で示される4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸又はその塩を大過剰のアルコールに溶解又は懸濁し、4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸又はその塩に対して1倍当量以上の酸を加えて酸性条件にすると反応が進行する。反応温度は室温でも進行するが、より速く反応を行うために、加熱還流下で反応を行うのが好ましい。さらに好ましくは反応により生成する水を除去しながら行うのが望ましい。

#### 【0022】

一般式7で示される4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸又はその塩を塩化チオニル等と反応させて対応する酸塩化物に誘導した後にエステルに対応するアルコールと反応させる方法の場合、通常、エステルに対応するアルコールを大過剰に用い、1~50倍当量、好ましくは1~10倍当量の塩化チオニルを加えて10℃~加熱還流条件にて反応を行うことができる。

#### 【0023】

上記の反応で生成した目的とする一般式1、2及び3で示される4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩、或いは光学活性4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩は、適宜、抽出、蒸留、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、逆相クロマトグラフィー等の操作を行うことによって精製することができる。

#### 【0024】

本発明の方法によって、具体的には、例えば2, 2, 4-トリメチルチアゾリジン-4-カルボン酸メチル、2, 2, 4-トリメチルチアゾリジン-4-カルボン酸エチル、2, 2, 4-トリメチルチアゾリジン-4-カルボン酸*n*-プロピル、2, 2, 4-トリメチルチアゾリジン-4-カルボン酸イソプロピル、2, 2, 4-トリメチルチアゾリジン-4-カルボン酸*n*-ブチル、2, 2, 4-トリメチルチアゾリジン-4-カルボン酸イソブチル、2, 2, 4-トリメチルチアゾリジン-4-カルボン酸*t*-ブチル等、又はそれらの光学活性体、或いはそれらの塩を製造することができる。

#### 【実施例】

#### 【0025】

本発明を実施例により更に具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

#### 実施例1

#### 2, 2, 4-トリメチルチアゾリジン-4- (R) -カルボン酸メチルの製造

#### a) 2, 2, 4-トリメチルチアゾリジン-4- (R) -カルボン酸塩酸塩

2-メチル-L-システイン塩酸塩10.0g (58.3mmol) を100mlのメタノールに溶解し、50mlのアセトンを加え、窒素気流下56℃で12時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、析出した沈殿を濾取し、エタノールより再結晶して、2, 2, 4-トリメチルチアゾリジン-4- (R) -カルボン酸塩酸塩10.1g (47.8mmol) を無色針状結晶として得た。2-メチル-L-システイン塩酸塩からの単離収率は82%であった。

$^1\text{H-NMR}$  (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] 3.70 (1H, d, J13.0Hz), 3.30 (1H, d, J13.0Hz), 1.83 (3H, s), 1.81 (3H, s), 1.71 (3H, s)

元素分 $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$  (測定値) C; 47.74, H; 7.51, N; 7.89, O; 18.15, S; 18.28, (計算値) C; 47.98, H; 7.48, N; 7.99, O; 18.26, S; 18.30

#### 【0026】

#### b) 2, 2, 4-トリメチルチアゾリジン-4- (R) -カルボン酸メチルの製造

#### 1) *N,N*-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールを用いる方法

2, 2, 4-トリメチルチアゾリジン-4- (R) -カルボン酸1.8g (10.3mmol) をベンゼ

ン15mlに懸濁し、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール4.9g (41.2mmol) を加えて、80℃30分間加熱還流した。反応液を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液；ヘキサン/酢酸エチル=4/1）で精製して、2,2,4-トリメチルチアゾリジン-4-（R）-カルボン酸メチル1.4g (7.4mmol) を黄色油状物として得た。2,2,4-トリメチルチアゾリジン-4-（R）-カルボン酸からの単離収率は72%であった。

$^1\text{H-NMR}$  (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] 1.55-1.61 (3H $\times$ 3, s), 2.64 (1H, s (br)), 3.04 (1H, d,  $J=12\text{Hz}$ ), 3.65 (1H, d,  $J=12\text{Hz}$ ), 3.77 (3H, s)

IR [ $\text{cm}^{-1}$ ] (KBr液膜法) N-H 3321  $\text{cm}^{-1}$ , C-H 2974, 2927, 及び2866  $\text{cm}^{-1}$ , C=O 1736  $\text{cm}^{-1}$

MS (EI法)  $m/z=189, 174, 130$

元素分析  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$  (測定値) C; 50.55, H; 8.12, N; 7.33, O; 17.02, S; 16.80, (計算値) C; 50.76, H; 7.99, N; 7.40, O; 16.91, S; 16.94

旋光度  $[\alpha]_D -62.5\text{deg.}$  (c 0.87 in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

【0027】

## 2) 乾燥塩化水素ガス/メタノールを用いる方法

2,2,4-トリメチルチアゾリジン-4-（R）-カルボン酸1.0g (5.7mmol) を21重量%乾燥塩化水素ガス含有メタノール50mlに溶かし、64℃12時間、加熱還流した。反応終了後、反応液に炭酸ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、ジクロロメタンで抽出し、有機層を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液；ヘキサン/酢酸エチル=4/1）で精製して、2,2,4-トリメチルチアゾリジン-4-（R）-カルボン酸メチル0.82g (4.3mmol) を黄色油状物として得た。2,2,4-トリメチルチアゾリジン-4-（R）-カルボン酸からの単離収率は51%であった。

【0028】

## 3) 塩化チオニルとメタノールを用いる方法

2,2,4-トリメチルチアゾリジン-4-（R）-カルボン酸1.0g (5.7mmol) をメタノール50mlに溶かし、ここに塩化チオニル2.7g (22.8mmol) を加え24時間、室温で攪拌した。反応終了後、反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ塩基性とし、ジクロロメタンで抽出し、有機層を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液；ヘキサン/酢酸エチル=4/1）で精製して、2,2,4-トリメチルチアゾリジン-4-（R）-カルボン酸メチル0.75g (4.0mmol) を黄色油状物として得た。2,2,4-トリメチルチアゾリジン-4-（R）-カルボン酸からの単離収率は55%であった。

【0029】

## 実施例2

### 2,2,4-トリメチルチアゾリジン-4-カルボン酸エチルの製造

2,2,4-トリメチルチアゾリジン-4-カルボン酸0.78g (4.5mmol) をベンゼン10mlに懸濁し、N,N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタール2.58g (17.5mmol) を加えて、80℃30分間加熱還流した。反応液を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液；ヘキサン/酢酸エチル=4/1）で精製して、2,2,4-トリメチルチアゾリジン-4-カルボン酸エチル0.62g (3.05mmol) を黄色油状物として得た。2,2,4-トリメチルチアゾリジン-4-カルボン酸からの単離収率は68%であった。

$^1\text{H-NMR}$  (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] 1.23 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.54-1.59 (3H $\times$ 3, s), 2.64 (1H, s (br)), 3.04 (1H, d,  $J=12\text{Hz}$ ), 3.64 (1H, d,  $J=12\text{Hz}$ ), 4.23 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ )

IR [ $\text{cm}^{-1}$ ] (KBr液膜法) N-H 3321  $\text{cm}^{-1}$ , C-H 2978, 2929, 及び2868  $\text{cm}^{-1}$ , C=O 1732  $\text{cm}^{-1}$

MS (EI法)  $m/z=203, 188, 130$

元素分析  $C_9H_{17}NO_2S$  (測定値) C; 52.99, H; 8.61, N; 6.77, O; 15.61, S; 15.71, (計算値) C; 53.17, H; 8.43, N; 6.89, O; 15.74, S; 15.77

【0030】

#### 実施例 3

##### 2,2,4-トリメチルチアゾリジン-4-(S)-カルボン酸 n-プロピルの製造

2,2,4-トリメチルチアゾリジン-4-(S)-カルボン酸 1.11g (6.3mmol) をベンゼン 10ml に懸濁し、N,N-ジメチルホルムアミドジ n-プロピルアセタール 4.23g (24.1mmol) を加えて、80℃30分間加熱還流した。反応液を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液; ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製して、2,2,4-トリメチルチアゾリジン-4-(S)-カルボン酸 n-プロピル 1.01g (4.65mmol) を黄色油状物として得た。2,2,4-トリメチルチアゾリジン-4-(S)-カルボン酸からの単離収率は 73% であった。

$^1H$ -NMR (90MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm] 0.96 (3H, t,  $J=7.2$ Hz), 1.48-1.90 (4H, m,  $J=6.7$ 及び $7.2$ Hz), 1.55-1.60 (3H $\times$ 3, s), 2.71 (1H, s (br)), 3.06 (1H, d,  $J=12$ Hz), 3.62 (1H, d,  $J=12$ Hz), 4.13 (2H, t,  $J=6.7$ Hz)

IR [ $cm^{-1}$ ] (KBr 液膜法) N-H 3321  $cm^{-1}$ , C-H 2970, 2929, 及び 2879  $cm^{-1}$ , C=O 1732  $cm^{-1}$

MS (EI法)  $m/z=217, 202, 130$

元素分析  $C_{10}H_{19}NO_2S$  (測定値) C; 55.15, H; 8.99, N; 6.40, O; 14.56, S; 14.69, (計算値) C; 55.26, H; 8.81, N; 6.44, O; 14.72, S; 14.75

旋光度  $[\alpha]_D +69.0$  deg. (c 0.86 in  $CH_2Cl_2$ )

【0031】

#### 実施例 4

##### 2,2,4-トリメチルチアゾリジン-4-(R)-カルボン酸 イソプロピルの製造

2,2,4-トリメチルチアゾリジン-4-(R)-カルボン酸 0.5g (2.9mmol) をベンゼン 10ml に懸濁し、N,N-ジメチルホルムアミドジイソプロピルアセタール 2.64g (15mmol) を加えて、80℃30分間加熱還流した。反応液を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液; ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製して、2,2,4-トリメチルチアゾリジン-4-(R)-カルボン酸 イソプロピル 0.43g (1.97mmol) を黄色油状物として得た。2,2,4-トリメチルチアゾリジン-4-(R)-カルボン酸からの単離収率は 68% であった。

$^1H$ -NMR (90MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm] 1.27 (6H, d,  $J=6$ Hz), 1.53 (3H, s), 1.60 (6H, s), 2.4 (1H, s (br)), 3.04 (1H, d,  $J=12$ Hz), 3.60 (1H, d,  $J=12$ Hz), 5.06 (1H, hep,  $J=6$ Hz)

IR [ $cm^{-1}$ ] (KBr 液膜法) N-H 3320  $cm^{-1}$ , C-H 2970, 2930, 及び 2880  $cm^{-1}$ , C=O 1730  $cm^{-1}$

MS (EI法)  $m/z=217, 202, 130$

元素分析  $C_{10}H_{19}NO_2S$  (測定値) C; 55.20, H; 8.80, N; 6.31, O; 14.66, S; 14.61, (計算値) C; 55.26, H; 8.81, N; 6.44, O; 14.72, S; 14.75

旋光度  $[\alpha]_D -70.0$  deg. (c 0.86 in  $CH_2Cl_2$ )

【0032】

#### 実施例 5

##### 2,2,4-トリメチルチアゾリジン-4-(R)-カルボン酸 n-ブチルの製造

2,2,4-トリメチルチアゾリジン-4-(R)-カルボン酸 0.61g (3.5mmol) をベンゼン 10ml に懸濁し、N,N-ジメチルホルムアミドジ n-ブチルアセタール 2.55g (12.5mmol)

を加えて、80℃30分間加熱還流した。反応液を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液；ヘキサン/酢酸エチル=4/1）で精製して、2,2,4-トリメチルチアゾリジン-4-（R）-カルボン酸 *n*-ブチル 0.44g (1.90mmol) を黄色油状物として得た。2,2,4-トリメチルチアゾリジン-4-（R）-カルボン酸からの単離収率は54%であった。

$^1\text{H-NMR}$  (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] 0.94 (3H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.20-1.90 (4H, m,  $J=6.4$  及び  $6.5\text{Hz}$ ), 1.54-1.60 (3H $\times$ 3, s), 2.71 (1H, s (br)), 3.05 (1H, d,  $J=12\text{Hz}$ ), 3.62 (1H, d,  $J=12\text{Hz}$ ), 4.17 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ )

IR [ $\text{cm}^{-1}$ ] (KBr 液膜法) N-H 3321  $\text{cm}^{-1}$ , C-H 2962, 2931, 及び 2873  $\text{cm}^{-1}$ , C=O 1732  $\text{cm}^{-1}$

MS (EI法)  $m/z=231, 216, 130$

元素分析  $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$  (測定値) C; 57.24, H; 9.21, N; 5.98, O; 13.97, S; 13.68, (計算値) C; 57.11, H; 9.15, N; 6.05, O; 13.83, S; 13.86

旋光度  $[\alpha]_D -71.4\text{deg.}$  (c 0.88 in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

【0033】

#### 実施例 6

##### 2,2,4-トリメチルチアゾリジン-4-（R）-カルボン酸イソブチルの製造

2,2,4-トリメチルチアゾリジン-4-（R）-カルボン酸 3.5g (20.0mmol) をベンゼン 30ml に懸濁し、N,N-ジメチルホルムアミドジイソブチルアセタール 16.3g (80.0mmol) を加えて、80℃30分間加熱還流した。反応液を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液；ヘキサン/酢酸エチル=4/1）で精製して、2,2,4-トリメチルチアゾリジン-4-（R）-カルボン酸イソブチル 3.52g (15.2mmol) を黄色油状物として得た。2,2,4-トリメチルチアゾリジン-4-（R）-カルボン酸からの単離収率は76%であった。

$^1\text{H-NMR}$  (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] 0.95 (6H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.55-1.60 (3H $\times$ 3, s), 1.95 (1H, m), 2.70 (1H, s (br)), 3.08 (1H, d,  $J=12\text{Hz}$ ), 3.61 (1H, d,  $J=12\text{Hz}$ ), 3.95 (2H, d,  $J=7\text{Hz}$ )

IR [ $\text{cm}^{-1}$ ] (KBr 液膜法) N-H 3319  $\text{cm}^{-1}$ , C-H 2962, 2930, 及び 2872  $\text{cm}^{-1}$ , C=O 1731  $\text{cm}^{-1}$

MS (EI法)  $m/z=231, 160, 130$

元素分析  $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$  (測定値) C; 56.98, H; 9.33, N; 5.91, O; 13.99, S; 13.83, (計算値) C; 57.11, H; 9.15, N; 6.05, O; 13.83, S; 13.86

旋光度  $[\alpha]_D -72.8\text{deg.}$  (c 0.87 in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

【0034】

#### 実施例 7

##### 2,2,4-トリメチルチアゾリジン-4-（R）-カルボン酸 *t*-ブチルの製造

2,2,4-トリメチルチアゾリジン-4-（R）-カルボン酸 0.92g (5.3mmol) をベンゼン 15ml に懸濁し、N,N-メチルホルムアミドジ *t*-ブチルアセタール 4.24g (20.9mmol) を加えて、80℃30分間加熱還流した。反応液を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液；ヘキサン/酢酸エチル=4/1）で精製して、2,2,4-トリメチルチアゾリジン-4-（R）-カルボン酸 *t*-ブチル 0.58g (2.5mmol) を黄色油状物として得た。2,2,4-トリメチルチアゾリジン-4-（R）-カルボン酸からの単離収率は47%であった。

$^1\text{H-NMR}$  (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] 1.48 (9H, s), 1.50 (3H, s), 1.59 (3H, s), 1.61 (3H, s), 2.7 (1H, s (br)), 3.03 (1H, d,  $J=12\text{Hz}$ ), 3.53 (1H, d,  $J=12\text{Hz}$ )

IR [ $\text{cm}^{-1}$ ] (KBr 液膜法) N-H  $3317\text{ cm}^{-1}$ , C-H  $2962, 2931$ , 及び  $2866\text{ cm}^{-1}$ , C=O  $1736\text{ cm}^{-1}$

MS (EI法)  $m/z = 160, 130$

元素分析  $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$  (測定値) C; 56.92, H; 9.17, N; 6.00, O; 13.98, S; 13.82, (計算値) C; 57.11, H; 9.15, N; 6.05, O; 13.83, S; 13.86

旋光度  $[\alpha]_D -80.2\text{ deg.}$  (c 0.92 in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

【産業上の利用可能性】

【0035】

各種工業薬品、農薬及び医薬品の製造原料として広範な活用が期待され、産業上、非常に有用な化合物である一般式 1 で示される 4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩、一般式 2、3 で示される光学活性 4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩、及びこれら化合物の製造方法を提供する。

## 【書類名】要約書

## 【要約】

## 【課題】

各種工業薬品、農薬、及び医薬品の製造原料として広範な活用が期待され、産業上、非常に有用な化合物である 4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩、或いは光学活性 4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩と、これら化合物の製造方法を提供する。

## 【解決手段】

2-アルキルシステイン又はその塩、或いは光学活性 2-アルキルシステイン又はその塩に、アルデヒド、ケトン、或いはケタール（アセタール）を反応させて、4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸又はその塩、或いは光学活性 4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸又はその塩とした後、エステル化することによって、4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩、或いは光学活性 4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸エステル又はその塩を、高い収率及び選択率で容易に製造することができる。

。



認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-387965
受付番号	50301903153
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成 15 年 11 月 19 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成 15 年 11 月 18 日

特願 2 0 0 3 - 3 8 7 9 6 5

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 4 4 6 6 ]

1. 変更年月日  
[変更理由]

住 所  
氏 名

1 9 9 4 年 7 月 2 6 日

住所変更

東京都千代田区丸の内 2 丁目 5 番 2 号

三菱瓦斯化学株式会社

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/017140

International filing date: 18 November 2004 (18.11.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2003-387965  
Filing date: 18 November 2003 (18.11.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 20 January 2005 (20.01.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**